

今週の話題：

<2017～2018年の北半球のインフルエンザシーズンに推奨されるインフルエンザワクチン株>

\* 2017年3月：

世界保健機関（WHO）は、毎年2月、3月、9月に、北半球及び南半球それぞれのインフルエンザシーズンにインフルエンザワクチンに含めるウイルスを推奨するための技術協議を開催している。この推奨は、北半球の2017～2018年のインフルエンザシーズンのためのインフルエンザワクチンに関するものである。南半球における2018年のインフルエンザシーズンに使用されるワクチンに関しては、2017年9月に勧告が出される予定である。熱帯及び亜熱帯地域の国々では、国および地域当局が（北半球または南半球の）どちらの勧告が適切であるかを判断する際に、疫学的な知見を考慮している。

\* 季節性インフルエンザの流行（2016年9月～2017年2月）：

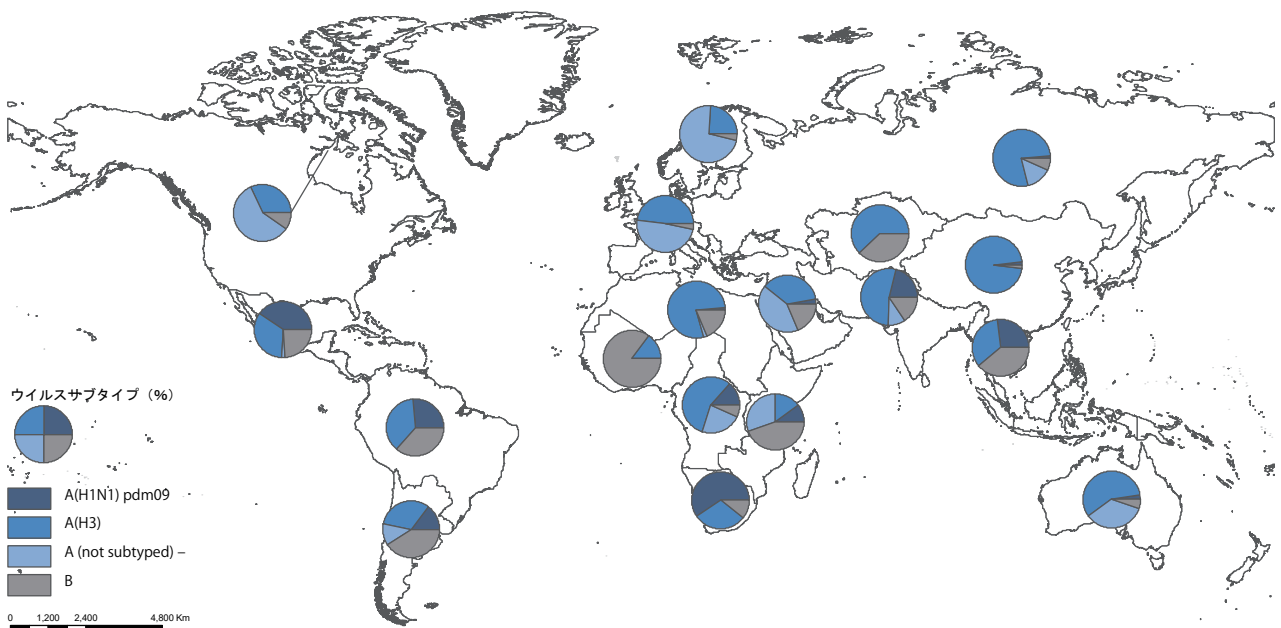
2016年9月から2017年2月に、アフリカやアメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアにおいてインフルエンザの流行が報告された。一般的に、インフルエンザの流行は昨年と同時期と比較して多かった。南半球においてはほとんどの国でインフルエンザの流行は減ったが、南アフリカでは9月中、オーストラリアでは9～10月中に地域的な集団発生が続いた。北半球では、10～11月にかけてアジアとヨーロッパでインフルエンザの流行が始まり、12月までにほとんどの国で流行した。熱帯及び亜熱帯地域の多くの国では、報告期間中インフルエンザが流行していた（地図1）。

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスは、わずかな例外はあるが、流行しなかった。ほとんどの国ではインフルエンザ A (H3N2) ウイルスが優勢であり、アジア、ヨーロッパ、北アメリカでは地域的に広範囲の集団発生が報告された。インフルエンザ B ウイルスは、ほとんどの国において低水準で流行していたが、アジア、西アフリカ、アメリカ合衆国では地域的な集団発生が報告された。

全世界の季節性インフルエンザ活動の範囲とウイルス型の国別の詳細な情報を表1にまとめた。

表1：世界のインフルエンザ流行の範囲とウイルス型、2016年9月～2017年2月（WER 参照）

地図1：2016年9月～2017年2月のインフルエンザ流行地域におけるインフルエンザウイルスのサブタイプの分布



メモ：全体像を示すために、類似するインフルエンザ流行パターンを持つ広範な地理的エリア毎に入手可能な国別データを合体させている。この地図上で示されている境界や名前、使用されている名称は、国や領土、地域の都市またはその当局の法的地位、国境線または境界線に関して、WHOのいかなる意見の表明を意味するものではない。地図上の点線は、まだ完全に合意が得られていないおおよその国境線を表している。

\* A (H5)、A (H7N9)、A (H7N2)、A (H9N2)、A (H1)、A (H3N2) に起因した人獣畜共通インフルエンザ感染：

2016年9月27日から2017年2月27日にかけて、中国においてA (H5N6) のヒト感染例が2例、エジプトではA (H5N1) のヒト感染例が2例報告された。両国の家禽類に高病原性鳥インフルエンザ A (H5) が確認されている。2003年12月以降、A (H5) の感染が合計874例（うち死亡458例）、16か国で確認されている。これまでに持続的なヒト-ヒト感染のエビデンスはない。

この期間中、中国においてA (H7N9) インフルエンザウイルス感染が460例追加報告されている。2013年2月以降、合計1258例（うち死亡328例）が報告されている。

A (H7N2) 感染がアメリカ合衆国において1例報告された。

この期間中に、中国では A (H9N2) のヒトへの感染が 3 例報告された。これらの症例の 1 つからウイルスが回収され、それは A/chicken/Hong Kong/Y280/97 の遺伝的系統に属していた。

この期間に、A (H1) の感染例が 4 例報告された。アメリカ合衆国では A (H1N2) が 1 例、ヨーロッパでは A (H1N1) が 3 例報告された。A (H3N2) のうち 1 例がアメリカ合衆国で報告された。

\* 最近の季節性インフルエンザウイルスの抗原性及び遺伝子の特徴

・インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス

2016 年 9 月から 2017 年 2 月までに収集された A (H1N1) pdm09 ウイルスの大多数は、クレード 6B に属していた。最近流行しているウイルスは遺伝子サブクレード 6B.1 に属していた。アジアとオセアニアで流行しているごく一部のウイルスは 6B.2 に属していた。赤血球凝集抑制 (HI) 分析において、フェレット感染抗血清を用いて A (H1N1) pdm09 ウイルスの抗原特性を検証した。その試験で、ほとんどすべての A (H1N1) pdm09 ウイルスが、A/California/7/2009 や A/Michigan/45/2015 (2016~2017 年の北半球及び 2017 年の南半球のワクチンで使用されたウイルス) と抗原的に類似していることが示された。しかし、ワクチン接種後 (A/California/7/2009) の成人ヒト血清は、流行ウイルスを十分に阻止することができなかった。

2016 年の南半球と 2016~2017 年の北半球の流行シーズンにおける推奨株である 3 価または 4 価の不活化ワクチン (A/California/7/2009 (H1N1) pdm09、A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008 の各類似株、加えて 4 価ワクチンとして B/Phuket/3073/2013 類似抗原) を受けた子ども、成人、老人の血清パネルにおいて、A (H1N1) pdm09 ウイルスの抗体の存在を測定するために、HI 分析が使われた。いくつかの代表的な最近の A (H1N1) ウイルスに対する抗体の幾何平均 HI 力価は、ワクチンウイルスに対する HI 力価と比較して有意に減少した。しかし、最近の大多数のウイルスに対する HI 力価の減少はそれほど顕著ではなかった。

・インフルエンザ A (H3N2) ウイルス

2016 年 9 月から 2017 年 2 月までに収集された A (H3N2) ウイルスの大多数は、系統発生クレード 3C.2a およびサブクレード 3C.2a1 に属していた。このクレードとサブクレード内で HA 遺伝子にかなりの遺伝的な多様性が認められた。少数のクレード 3C.3a ウイルスも検出された。

3C.3a ウイルスの抗原を特性化することは、技術的に難しい状況が続いていた。なぜなら、ウイルス・ノイラミニダーゼによる凝集を回避するために加えられたオセルタミビルカルボキシレートの有無にかかわらず、多くのウイルスが赤血球を凝集させないからである。ウイルスの抗原を特性化するために、ウイルス中和分析が HI 分析に追加された。最近のほとんどの A (H3N2) 3C.2a ウイルスは、A/Hong Kong/4801/2014 または A/Michigan/15/2014 株を含むクレード 3C.2a の細胞培養対照ウイルスに対するフェレット感染抗血清によって、十分に阻止することができた。また、これらの抗血清は、サブクレード 3C.2a1 においても、大部分のウイルスを十分に阻止することができた。

上記の血清パネルを用いたヒトの血清学研究では、多くの代表的な最近の細胞培養 A (H3N2) ウイルスに対する抗体の幾何平均 HI 力価は、卵培養ワクチンウイルスに対する HI 力価と比較して有意に低下していた。しかし、細胞培養ワクチンまたは対照ウイルスと比較した場合、幾何平均力価の有意な低下は観察されなかった。結果は、血清パネル及びウイルスのサブセットを用いた微量中和試験においても同様であった。

・インフルエンザ B ウイルス

B/Victoria/2/87 や B/Yamagata/16/88 系統のインフルエンザ B ウイルスが、多くの国の地域ごとに異なる割合で同時流行していた。

B/Victoria/2/87 系統株の HA 遺伝子配列は全て遺伝子クレード 1A に属していた。HI 分析では、B/Brisbane/60/2008 または B/Texas/2/2013 の細胞培養ウイルスに対するフェレット感染抗血清によって、最近流行しているウイルスを十分に阻止することができた。

B/Yamagata/16/88 系統株の HA 遺伝子配列のほとんどすべてが遺伝子クレード 3 に属していた。HI 分析では、最近流行している B/Yamagata/16/88 系統株についても、細胞および卵培養 B/Phuket/3073/2013 株に対するフェレット感染抗血清によって、十分に阻害することができた (クレード 3)。

上記の血清パネルを用いたヒトの血清学研究では、いくつかの代表的な最近の B/Victoria/2/87 系統株に対する抗体の幾何平均 HI 力価は、卵培養ワクチン株 B/Brisbane/60/2008 に対する HI 力価と比較して減少していた。一方、細胞培養型 B/Brisbane/60/2008 と比較すると、減少は顕著ではなかった。4 価ワクチンを投与された被験者の血清パネルを用いた研究では、最新の B/Yamagata/16/88 系統株に対する幾何平均力価は、細胞培養ワクチン株 B/Phuket/3073/2013 に対するものと類似していた。卵培養ワクチン株 B/Phuket/3073/2013 に対する HI 力価と比較した場合、ある程度の大きな減少が観察された。

\* 抗インフルエンザウイルス薬への耐性 :

・ノイラミニダーゼ阻害剤

この報告期間中に WHO 協力センターによって試験された 4832 ウイルス中には、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いウイルスはほとんど検出されなかった。

試験の対象となった 693 の A (H1N1) pdm09 のうち、2 のみがノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低かった。オセルタミビルで治療された患者からオーストラリアで検出された 1 つのウイルスは、ノイラミニダーゼに H275Y アミノ酸置換を有し、オセルタミビル及びペラミビルの感受性が大幅に低下した。アメリカ合衆国で検出された他のウイルスでは、ノイラミニダーゼに D199G アミノ酸置換を有し、オセルタミビルの感受性が低下した。この患者のノイラミニダーゼ阻害剤の治療歴は不明である。

試験の対象となったすべての 3032A (H3N2) ウイルスが、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性があった。試験を実施した 1107 のインフルエンザ B ウイルスのうち、B/Victoria/2/87 系統の 2 つの株のみがノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いことが示された。アメリカ合衆国で検出されたあるウイルスはノイラミニダーゼに A200T アミノ酸置換を有し、マレーシアで検出された他のウイルスではノイラミニダーゼに H431Y アミノ酸置換を含んでいた。これらの塩基置換は、4 つのノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル及びバラナミビル）すべての感受性の低下および高度な低下と関連していた。これらの患者のノイラミニダーゼ阻害剤の治療歴については、不明である。

#### ・ M2 阻害剤

M 遺伝子シーケンシングにより、すべての A (H1N1) pdm09 ウイルスと 1 つを除く全ての A (H3N2) ウイルスが、M2 阻害剤であるアマンタジンおよびリマンタジンに対する耐性を持つことがわかっている。M2 タンパク質に、S31N アミノ酸置換を有することを明らかにされている。

\* 2017～2018 年の北半球におけるインフルエンザシーズンに推奨されるインフルエンザワクチン株：

2016 年 9 月～2017 年 2 月の期間中、A (H1N1) pdm09 およびインフルエンザ B ウイルスも低いレベルながら同時に流行していたが、ほとんどの国でインフルエンザ A (H3N2) ウイルスの流行が優勢であった。A (H1N1) pdm09 およびインフルエンザ B ウイルスも低いレベルながら同時に流行していた。

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスは、現在のワクチン株 A/California/7/2009 および A/Michigan/45/2015 に対するフェレット感染抗血清と抗原的に類似していた。しかし、ワクチン接種後の成人ヒト血清では、代表的な流行ウイルスを十分に抑えることはできなかった。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスは、多くの国で集団発生に関連していた。最近のウイルスの大多数は、細胞培養 3C. 2aA/Hong Kong/4801/2014 類似株と抗原的に関連していた。3C. 2a クレード内の A (H3N2) ウイルスは、抗原的に類似しているが、遺伝的には多様化している。最近流行している A (H3N2) ウイルスの大部分はサブクレード 3C. 2a1 に属している。

B/Victoria/2/87 や B/Yamagata/16/88 系統株のインフルエンザ B ウイルスは、いくつかの地域で同じレベルで同時に流行していたが、南アメリカやアジア、東ヨーロッパにおいては、B/Victoria/2/87 の方が優勢であった。多くの B/Victoria/2/87 系統株は、B/Brisbane/60/2008 や B/Texas/2/2013 と抗原的、遺伝的に近縁であった。最近の B/Yamagata/16/88 系統株の大多数は、B/Phuket/3073/2013 と抗原的、遺伝的に近縁であった。

2017～2018 年の北半球におけるインフルエンザ流行期で使用する 3 価ワクチン推奨は以下の通り。

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 類似株
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) 類似株
- B/Brisbane/60/2008 類似株

上記の 3 つのウイルス及び B/Phuket/3073/2013 類似株を含む 2 つのインフルエンザ B ウイルスを含めた 4 価ワクチンが推奨されている。

WHO のウェブサイトでは、ヒトのワクチンの生産に使用するために適した卵または細胞培養ワクチンウイルス (CVVs) の一覧を入手できる。WHO のウェブサイトには、この勧告を含むワクチン標準化のための試薬の一覧もまた掲載されている。人獣共通インフルエンザウイルスの CVVs は同じウェブサイトに掲載されている。

従来どおり、国や地域の当局が、それぞれの国で使用するワクチン株及び製剤を承認している。国の公衆衛生局は、ワクチンの使用に関する勧告を行う責任がある。WHO はインフルエンザの予防に関する勧告を公表している。ワクチン候補や不活化ワクチンの標準検査に使用するための試薬は以下の施設で入手できる。(WER 参照)

(白井結捺、秋末敏宏、小寺さやか)